

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-29540

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月2日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
C 0 7 C 235/56		C 0 7 C 235/56
B 0 1 J 23/44		B 0 1 J 23/44
C 0 7 C 231/04		C 0 7 C 231/04
C 0 7 D 311/24		C 0 7 D 311/24
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00 3 0 0
		審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-195168

(22) 出願日 平成9年(1997) 7月4日

(71) 出願人 000186979

昭和化工株式会社

大阪府大阪市北区堂島1丁目2番2号

(72) 発明者 常峰 政美

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(72) 発明者 赤木 美代子

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(72) 発明者 武藤 暢男

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(74) 代理人 弁理士 田村 巖

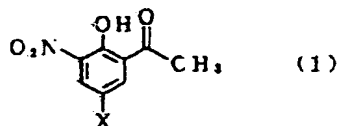
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エステル誘導体の製造方法

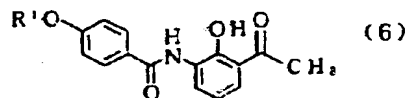
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 途中の中間生成物を単離せず、目的化合物を最後に単離する方法でエステル誘導体を製造する方法を提供する。

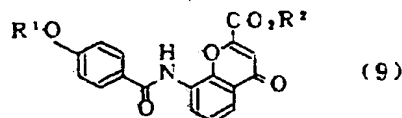
【解決手段】 芳香族炭化水素溶媒中、一般式(1)で表される化合物を還元触媒の存在下、接触還元反応によりアミノ化し、5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-アミノアセトフェノンを得、次いで塩基性物質にてpH調整後、接触還元にて脱ハロゲン化し、3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンを得、これを安息香酸ハライド誘導体と、脱酸剤の存在下反応させて一般式(6)で表されるエステル誘導体を得る製造方法及び、上記化合物を、シュウ酸ジエステル、アルコールと反応させてブテン酸誘導体を得、これに酸を作用させて一般式(9)で表されるエステル誘導体を得る製造方法。



(式中、Xはハロゲン原子を示す。)



(式中、R<sup>1</sup>はフェニル基で置換されていてもよい炭素数2~5のアルキル基を示す)

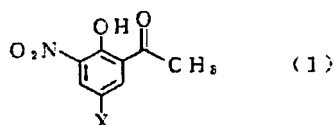


(式中R<sup>2</sup>は炭素数1~4のアルキル基を示す。)

## 【特許請求の範囲】

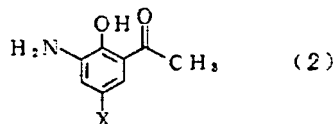
【請求項1】 芳香族炭化水素溶媒中、一般式(1)で表される5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノンを還元触媒の存在下、接触還元反応によりアミノ化し、一般式(2)で表される5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-アミノアセトフェノンを得、次いで塩基性物質にてpH調整後、接触還元にて脱ハロゲン化して、一般式(3)で表される3-アミノ-2-ヒドロシアセトフェノンを得、これを一般式(4)で表される安息香酸ハライド誘導体と、一般式(5)で表される脱酸剤の存在下反応させて一般式(6)で表される2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイル)アミノフェノールを得ることを特徴とするエステル誘導体の製造方法。

## 【化1】



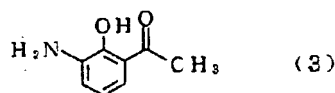
(式中、Xはハロゲン原子を示す。)

## 【化2】

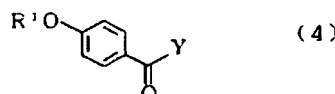


(式中、Xは上記に同じ。)

## 【化3】



## 【化4】

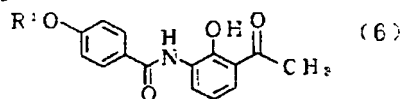


(式中、R<sup>1</sup>はフェニル基で置換されていてもよい炭素数2～5のアルキル基、Yはハロゲン原子を示す。)

## 【化5】 Mm-Bn (5)

(式中、Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属、Bは低級脂肪酸アニオン又はリン酸系アニオン、m、nは正の整数を示す。)

## 【化6】

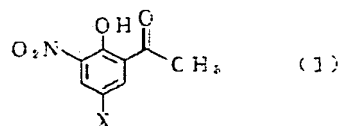


(式中、R<sup>1</sup>は上記に同じ。)

【請求項2】 芳香族炭化水素溶媒中、一般式(1)で表される5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノンを還元触媒の存在下、接触還元反応によりアミノ化し、一般式(2)で表される5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-アミノアセトフェノンを得、次いで塩基性物質にてpH調整後、接触還元にて脱ハロゲン化して、一般式(3)で表される3-アミノ-2-ヒドロシアセトフェノンを得、これを一般式(4)で表される安息香酸ハライド誘導体と、一般式(5)で表される脱酸剤の存在下反応させて一般式(6)で表される2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイル)アミノフェノールを得ることを特徴とするエステル誘導体の製造方法。

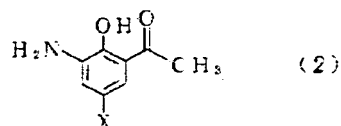
管にてpH調整後、接触還元にて脱ハロゲン化して、一般式(3)で表される3-アミノ-2-ヒドロシアセトフェノンを得、これを一般式(4)で表される安息香酸ハライド誘導体と、一般式(5)で表される脱酸剤の存在下反応させて一般式(6)で表される2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイル)アミノフェノールを得、次いでこれを一般式(7)で表されるシュウ酸ジエステル、アルコラートと反応させて一般式(8)で表されるブテン酸誘導体を得、これに酸を作用させ一般式(9)で表されるエステル誘導体を得ることを特徴とするエステル誘導体の製造方法。

## 【化7】



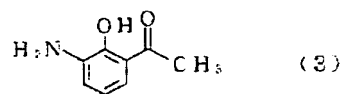
(式中、Xは上記に同じ。)

## 【化8】

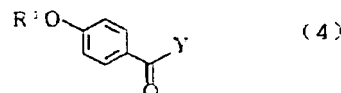


(式中、Xは上記に同じ。)

## 【化9】



## 【化10】

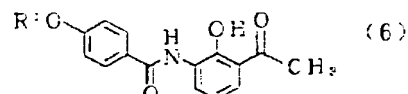


(式中、R<sup>1</sup>、Yは上記に同じ。)

## 【化11】 Mm-Bn (5)

(式中、M、B、m、nは上記に同じ。)

## 【化12】

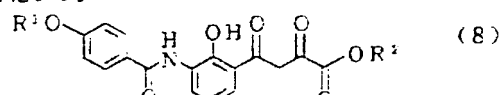


(式中、R<sup>1</sup>は上記に同じ。)

【化13】 (COOR<sup>2</sup>) (7)

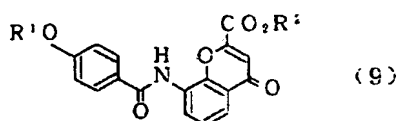
(式中R<sup>2</sup>は炭素数1～4のアルキル基を示す。)

## 【化14】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は上記に同じ。)

## 【化15】



(式中、R¹、R²は上記に同じ。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬、農薬等の中間体として有用なエステル誘導体の改良された製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の上記一般式(6)で表されるエステル誘導体は、例えば特開平7-33723号公報において、一般式(3)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンと、一般式(4)で表される安息香酸ハライド誘導体を、ジアルキル置換ビリジン類の脱酸剤の存在下反応させることにより得られることが記載されている。しかしこの方法では、脱酸剤として特殊なジアルキル置換ビリジン類を使用する必要があった。また使用される溶媒はヘキサン、トルエン、ベンゼン、エーテル、ケトン等であった。特開平7-330701号公報においても、同様一般式(3)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンと、一般式(4)で表される安息香酸ハライド誘導体を、反応させることにより上記一般式(6)で表されるエステル誘導体を得られることが記載されている。この方法では、脱酸剤としては通常のアルカリ金属等の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩を使用するが、溶媒としてはヘキサン、トルエン、ベンゼン、エーテル、ケトン等の難水溶性溶媒を用いるものである。また特開平7-33759号公報においては、上記一般式(6)で表されるエステル誘導体をシュウ酸ジエステル、アルコラートと反応させて一般式(8)で表されるブテン酸誘導体を得、これに酸を作用させ一般式(9)で表されるエステル誘導体を得ることが記載されている。この方法では、溶媒としてベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素を使用することを特徴としている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】以上のように、従来の方法では一般式(3)の化合物と一般式(4)の化合物から、一般式(6)の化合物を得る方法、或いは一般式(6)の化合物から一般式(9)の化合物を得る方法は知られているが、一般式(1)の化合物から途中の中間生成物を単離せず、一貫して反応を継続し、目的とする一般式(6)の化合物または一般式(9)の化合物を最後に単離するという方法は知られていなかった。これは上記したように、原料の化合物(3)を得る方法、中間の化合物(6)を得る方法、更には化合物(6)から化合物(9)を得る方法のそれぞれにおいて、用いる溶媒が異なっていて、例えば還元反応や脱ハロゲン反応、脱

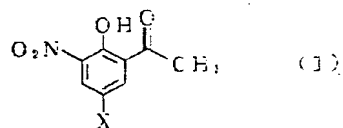
酸反応(アミド化反応)、環化反応を行うのに不適切な溶媒が混合するからであった。本発明の課題は途中の中間生成物を単離せず、一貫して反応を継続し、目的とする化合物を最後に単離するという方法で上記エステル誘導体を製造する方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は芳香族炭化水素溶媒中、一般式(1)で表される5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノンを還元触媒の存在下、接触還元反応によりアミノ化し、一般式(2)で表される5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-アミノアセトフェノンを得、次いで塩基性物質にてpH調整後、接触還元にて脱ハロゲン化して、一般式(3)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンを得、これを一般式(4)で表される安息香酸ハライド誘導体と、一般式(5)で表される脱酸剤の存在下反応させて一般式(6)で表される2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイルアミノフェノールを得ることを特徴とするエステル誘導体の製造方法及び、上記一般式(6)で表される2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイルアミノフェノールを、一般式(7)で表されるシュウ酸ジエステル、アルコラートと反応させて一般式(8)で表されるブテン酸誘導体を得、これに酸を作用させ一般式(9)で表されるエステル誘導体を得ることを特徴とするエステル誘導体の製造方法に係る。

【0005】

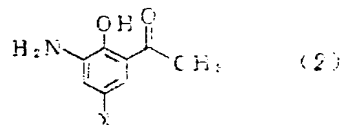
【化16】



(式中、Xはハロゲン原子を示す。)

【0006】

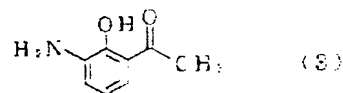
【化17】



(式中、Xは上記に同じ。)

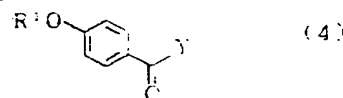
【0007】

【化18】



【0008】

【化19】



(式中、 $R^1$ はフェニル基で置換されていてもよい炭素数2～5のアルキル基、 $Y$ はハロゲン原子を示す。)

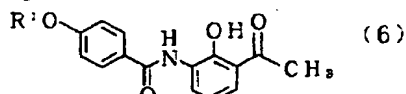
【0009】

【化20】  $Mm-Bn$  (5)

(式中、 $M$ はアルカリ金属又はアルカリ土類金属、 $B$ は低級脂肪酸アニオン又はリン酸系アニオン、 $m$ 、 $n$ は正の整数を示す。)

【0010】

【化21】



(式中、 $R^1$ は上記に同じ。)

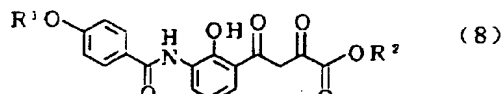
【0011】

【化22】  $(COOR^2)_2$  (7)

(式中 $R^2$ は炭素数1～4のアルキル基を示す。)

【0012】

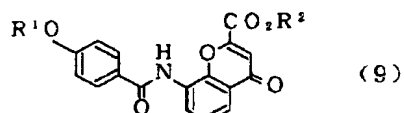
【化23】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は上記に同じ。)

【0013】

【化24】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は上記に同じ。)

【0014】本発明においては還元反応、脱ハロゲン反応、脱酸反応(アミド化反応)、縮合反応(ブテン酸化反応)、環化反応と多くの反応が含まれているが、これら全ての反応を、同一種類、好ましくは同一の溶媒を用いることにより、中間の生成物を単離せず、一貫して反応を継続し、目的とする化合物を最後に単離することに成功した。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明において芳香族炭化水素溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、モノもしくはポリハロベンゼン、モノもしくはポリハロトルエン、モノもしくはポリメチルベンゼン、モノもしくはポリエチルベンゼン、メチルナフタレン、テトラリン等を挙げることができる。本発明の出発原料の一般式(1)の5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノンは公知の入手容易な化合物である。一般式(1)において、 $X$ のハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。この化合物の還元反応は公知の方法が採用され、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化パラジウム、酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル等の還元触

媒を用い、水素を反応させることにより行われる。反応温度は通常10～60℃、反応時間は通常1～3時間程度が好ましい。

【0016】得られた一般式(2)の5-ハロ-2-ヒドロキシ-3-アミノアセトフェノンを、次いで塩基性物質にてpH調整後、接触還元にて脱ハロゲン化して、一般式(3)の3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンを得る。塩基性物質としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミン等が用いられる。脱ハロゲン化反応の接触還元反応は上記と同様にして行われる。反応温度は通常10～60℃、反応時間は通常1～3時間程度が好ましい。得られた一般式(3)の3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンを一般式(4)の安息香酸ハライド誘導体と、一般式(5)の脱酸剤の存在下反応させて一般式(6)の2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイル)アミノフェノールが得られる。一般式(4)において、 $R^1$ で示されるフェニル基で置換されていてもよい炭素数2～5のアルキル基としては、フェニルエチル、フェニルブチル、フェニルペンチル等を、 $Y$ のハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。一般式(5)において、 $M$ として具体的には、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属などがあげられ、 $B$ として具体的には、低級脂肪酸アニオン、リン酸系アニオンなどがあげられる。 $m$ 、 $n$ は正の整数であり、 $m=1\sim3$ 、 $n=1\sim2$ が好ましい。

【0017】かかる脱酸剤としては、具体的には、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸ナトリウム、プロピオン酸カリウム、酪酸ナトリウム、酪酸カリウム等の低級脂肪酸系塩基性化合物、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、次亜リン酸ナトリウム、次亜リン酸カリウム、トリポリリン酸ナトリウム、トリポリリン酸カリウム等のリン酸系塩基性化合物等があげられる。この脱酸剤は、上記一般式(3)の3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンに対して2.0モル倍以上を必要とし、上限については特に制限されないが、通常は2～5モル倍使用される。反応温度は通常10～90℃、反応時間は通常1～3時間程度が好ましい。

【0018】次いで得られた上記2-アセチル-6-(4-フェニルアルコキシ)ベンゾイル)アミノフェノールを一般式(7)で表されるシュウ酸ジエステル、アルコールと反応させて一般式(8)のブテン酸誘導体を得、これに酸を作用させて一般式(9)で表されるエステル誘導体を得ることができる。シュウ酸ジエステルとしては、例えばシュウ酸ジメチルエステル、シュウ酸

ジエチルエステル、シュウ酸ジプロピルエステル、シュウ酸ジブチルエステルなど、アルコールとしては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムブトキシドなど、酸としては、例えば硫酸、塩化水素ガス、酢酸、メタンスルホン酸などを挙げることができる。

【0019】シュウ酸ジエステルは、一般式(3)の3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノン1モルに対して通常1~3モル程度使用される。アルコールは、一般式(3)の3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノン1モルに対して通常2~5モル程度使用される。この縮合反応の反応温度は通常50~80℃、反応時間は通常0.5~1時間程度が好ましい。ブテン酸誘導体と酸の反応温度は通常50~80℃、反応時間は通常1~2時間程度が好ましい。酸の使用量は、アルコール1モルに対して通常1~3モル程度使用される。上記のようにして、目的とする一般式(6)の化合物、または一般式(9)の化合物が得られる。

【0020】本発明においては、一般式(6)の化合物を単離し、これをアルコール溶媒中でシュウ酸ジエステル、アルコールと反応させて一般式(8)のブテン酸誘導体を得、これに単離せず酸を作用させて一般式(9)の化合物を得ることができる。アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等を挙げることができる。その他、シュウ酸ジエステル、アルコール、酸は上記と同様であり、反応条件も同様である。本発明では上記で得られた一般式(6)または一般式(8)のエステル誘導体は通常の単離、精製方法により分離することができる。例えば、抽出、濃縮、冷却結晶、貧溶解度溶媒添加による結晶化、クロマトグラフィー等を挙げることができる。

【0021】

【実施例】以下に参考例、実施例及び比較例を挙げて説明する。

参考例1 (原料の4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸クロライドの合成)

50mlのフラスコに、トルエン 20ml、4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸 9.45gおよびDMF 0.03mlを加え、50℃まで昇温し、塩化チオニル 9.6gを30分かけて滴下する。50℃でさらに2時間反応させた後、室温まで冷却して4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸クロライドを得た。

【0022】実施例1

200mlのフラスコに、トルエン 41.25ml、5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン 8.25g、5%パラジウム炭素 0.85g(水分51.3%)を加え、常圧の水素雰囲気下6時間、45~50℃で接触還元を行った。原料消失を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で確認した。反応液は5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノアセトフェノンの析出した

スラリー溶液であった。次いでこの反応液に、水酸化ナトリウム水溶液(1.65g、水4.5ml)を加え、常圧の水素雰囲気下2時間反応した。原料消失をHPLCで確認、反応混合液中3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノンは94.8%であった。次いでこの反応液を濾過し、触媒を除く。反応液は有機層、水層の2層に分離するので、水層を分液廃棄した。

【0023】この有機層にリン酸水素二ナトリウム・12水和物 25.0g、水 25mlを加え、80℃まで加熱する。次いでこの反応液に参考例1で合成した酸クロライド溶液を、80~85℃で15分かけて滴下し、さらに同温度で1時間反応させた。HPLCで反応終点を確認後、反応混合物を熱時静置して有機層と水層に分離し、水層を除き、さらに有機層を洗液が中性になるまで温水 50mlで2回洗浄した。この反応混合液は2-アセチル-6-[(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノフェノール 95.4%を含んでおり、この反応液を冷却し、析出した結晶を濾取し、2-アセチル-6-[(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノフェノール 11.30g(収率80.5%、HPLC純度99.82%)を得た。

【0024】m.p. 114.3~115.0℃

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3560、3480(-OH)、3440(-NH-), 1670(-CO-)

【0025】270MHz, <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm) (CDCl<sub>3</sub>)

12.97 (1H, s) 8.78 (1H, d) 8.58 (1H, s)

7.8 (2H, d) 7.5 (1H, d) 7.3~7.2 (5H, m)

6.9 (3H, m) 4.03 (2H, t) 2.7 (5H, m)

1.8 (4H, m)

【0026】実施例2

実施例1の上記2-アセチル-6-[(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノフェノールを含む反応混合液を、そのまま用い、この反応混合液にトルエン70ml、シュウ酸ジメチル 5.37g、95%ナトリウムメチレート 5.96gを加え、70℃で1時間反応させる。HPLCで反応終点を確認後、メタンスルホン酸 13.44gを加え、75℃で3時間反応させる。HPLCで反応終点を確認後、室温まで冷却し、結晶を濾取、トルエン 70ml、水 200mlで洗浄し、8-[(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステル 12.84g(収率77.9%、HPLC純度98.5%)を得た。

【0027】270MHz, <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm) (CDCl<sub>3</sub>)

8.9 (1H, d) 8.77 (1H, s) 7.95 (2H, d)  
7.8 (1H, d) 7.47 (1H, t) 7.2 (6H, m)  
7.0 (2H, d) 4.05 (2H, t) 3.9 (3H, s)  
2.71 (2H, t) 1.8 (4H, m)

## 【0028】参考例2

メタノール 500mlに、実施例2で得られた8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステル 50gを懸濁させ、塩化アンモニウム 85g、水酸化ナトリウム 59.5gを加えて、50℃まで昇温させ、22時間攪拌した。その後、10℃まで冷却し、結晶を濾取し、メタノール、水で洗浄し、乾燥して4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(4-フェニルブト

キシ)ベンゾイルアミノ]フェニル]-4-オキソ-2-アミノ-2EZ-ブテン酸アミド(収率95.3%)を得た。得られた4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル]-4-オキソ-2-アミノ-2EZ-ブテン酸アミドを出発原料として、以下、例えば特開平3-95144号公報の参考例14に記載のある塩酸処理、次いで参考例15~16に準じて8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-2-(5-テトラゾリル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン(ブランルカスト、抗喘息薬)を合成することができる。

## 【0029】

【発明の効果】本発明では途中の中間生成物を単離せず、一貫して反応を継続し、目的とする化合物を最後に単離するという方法で本発明の上記エステル誘導体を製造することができる。

## フロントページの続き

(72)発明者 岸本 秀一  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(72)発明者 白水 正直  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(72)発明者 赤崎 志津夫  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(72)発明者 大徳 義巳  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

(72)発明者 小寺 薫  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内